



SEQUENCE LISTING

RECEIVED

FEB 24 2004

<110> VON EICHEL-STREIBER, CHRISTOPH
BOQUET, PATRICE
THELESTAM, MONICA

<120> METHOD OF INACTIVATION OF RAS SUBFAMILY PROTEINS AND
AGENTS THEREFOR

<130> 98501/254992/bet

<140> 09/126,816

<141> 1998-07-31

<150> PCT/EP97/00426

<151> 1997-01-31

<150> 96 101 469.3

<151> 1996-02-02

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 1

ggggaatttt aatgagctca gttaacaaag c

<210> 2
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 2
ttcagataat gtaggtacca agtctatag 29

<210> 3
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 3
ctatagactt ggtacctaca ttatctgaa 29

<210> 4
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Primer

<400> 4
tattaacgtg ggccaatat atgtctac 28

<210> 5
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 5
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
1 5 10 15
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg
20 25

<210> 6
 <211> 2364
 <212> PRT
 <213> Clostridium sordellii

<400> 6
 Met Asn Leu Val Asn Lys Ala Gln Leu Gln Lys Met Val Tyr Val Lys
 1 5 10 15
 Phe Arg Ile Gln Glu Asp Glu Tyr Val Ala Ile Leu Asn Ala Leu Glu
 20 25 30
 Glu Tyr His Asn Met Ser Glu Ser Ser Val Val Glu Lys Tyr Leu Lys
 35 40 45
 Leu Lys Asp Ile Asn Asn Leu Thr Asp Asn Tyr Leu Asn Thr Tyr Lys
 50 55 60
 Lys Ser Gly Arg Asn Lys Ala Leu Lys Lys Phe Lys Glu Tyr Leu Thr
 65 70 75 80
 Met Glu Val Leu Glu Leu Lys Asn Asn Ser Leu Thr Pro Val Glu Lys
 85 90 95
 Asn Leu His Phe Ile Trp Ile Gly Gly Gln Ile Asn Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Asn Tyr Ile Asn Gln Trp Lys Asp Val Asn Ser Asp Tyr Thr Val Lys
 115 120 125
 Val Phe Tyr Asp Ser Asn Ala Phe Leu Ile Asn Thr Leu Lys Lys Thr
 130 135 140
 Ile Val Glu Ser Ala Thr Asn Asn Thr Leu Glu Ser Phe Arg Glu Asn
 145 150 155 160
 Leu Asn Asp Pro Glu Phe Asp Tyr Asn Lys Phe Tyr Arg Lys Arg Met
 165 170 175
 Glu Ile Ile Tyr Asp Lys Gln Lys His Phe Ile Asp Tyr Tyr Lys Ser
 180 185 190
 Gln Ile Glu Glu Asn Pro Glu Phe Ile Ile Asp Asn Ile Ile Lys Thr
 195 200 205
 Tyr Leu Ser Asn Glu Tyr Ser Lys Asp Leu Glu Ala Leu Asn Lys Tyr
 210 215 220
 Ile Glu Glu Ser Leu Asn Lys Ile Thr Ala Asn Asn Gly Asn Asp Ile
 225 230 235 240
 Arg Asn Leu Glu Lys Phe Ala Asp Glu Asp Leu Val Arg Leu Tyr Asn
 245 250 255
 Gln Glu Leu Val Glu Arg Trp Asn Leu Ala Ala Ala Ser Asp Ile Leu
 260 265 270

Arg Ile Ser Met Leu Lys Glu Asp Gly Gly Val Tyr Leu Asp Val Asp
 275 280 285
 Ile Leu Pro Gly Ile Gln Pro Asp Leu Phe Lys Ser Ile Asn Lys Pro
 290 295 300
 Asp Ser Ile Thr Asn Thr Ser Trp Glu Met Ile Lys Leu Glu Ala Ile
 305 310 315 320
 Met Lys Tyr Lys Glu Tyr Ile Pro Gly Tyr Thr Ser Lys Asn Phe Asp
 325 330 335
 Met Leu Asp Glu Glu Val Gln Arg Ser Phe Glu Ser Ala Leu Ser Ser
 340 345 350
 Lys Ser Asp Lys Ser Glu Ile Phe Leu Pro Leu Asp Asp Ile Lys Val
 355 360 365
 Ser Pro Leu Glu Val Lys Ile Ala Phe Ala Asn Asn Ser Val Ile Asn
 370 375 380
 Gln Ala Leu Ile Ser Leu Lys Asp Ser Tyr Cys Ser Asp Leu Val Ile
 385 390 395 400
 Asn Gln Ile Lys Asn Arg Tyr Lys Ile Leu Asn Asp Asn Leu Asn Pro
 405 410 415
 Ser Ile Asn Glu Gly Thr Asp Phe Asn Thr Thr Met Lys Ile Phe Ser
 420 425 430
 Asp Lys Leu Ala Ser Ile Ser Asn Glu Asp Asn Met Met Phe Met Ile
 435 440 445
 Lys Ile Thr Asn Tyr Leu Lys Val Gly Phe Ala Pro Asp Val Arg Ser
 450 455 460
 Thr Ile Asn Leu Ser Gly Pro Gly Val Tyr Thr Gly Ala Tyr Gln Asp
 465 470 475 480
 Leu Leu Met Phe Lys Asp Asn Ser Thr Asn Ile His Leu Leu Glu Pro
 485 490 495
 Glu Leu Arg Asn Phe Glu Phe Pro Lys Thr Lys Ile Ser Gln Leu Thr
 500 505 510
 Glu Gln Glu Ile Thr Ser Leu Trp Ser Phe Asn Gln Ala Arg Ala Lys
 515 520 525
 Ser Gln Phe Glu Glu Tyr Lys Lys Gly Tyr Phe Glu Gly Ala Leu Gly
 530 535 540
 Glu Asp Asp Asn Leu Asp Phe Ala Gln Asn Thr Val Leu Asp Lys Asp
 545 550 555 560
 Tyr Val Ser Lys Lys Ile Leu Ser Ser Met Lys Thr Arg Asn Lys Glu
 565 570 575
 Tyr Ile His Tyr Ile Val Gln Leu Gln Gly Asp Lys Ile Ser Tyr Glu
 580 585 590

Ala	Ser	Cys	Asn	Leu	Phe	Ser	Lys	Asp	Pro	Tyr	Ser	Ser	Ile	Leu	Tyr		
		595					600					605					
Gln	Lys	Asn	Ile	Glu	Gly	Ser	Glu	Thr	Ala	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Val	Ala		
	610					615					620						
Asp	Ala	Glu	Ile	Lys	Glu	Ile	Asp	Lys	Tyr	Arg	Ile	Pro	Tyr	Gln	Ile		
625					630					635					640		
Ser	Asn	Lys	Arg	Asn	Ile	Lys	Leu	Thr	Phe	Ile	Gly	His	Gly	Lys	Ser		
				645					650					655			
Glu	Phe	Asn	Thr	Asp	Thr	Phe	Ala	Asn	Leu	Asp	Val	Asp	Ser	Leu	Ser		
			660					665					670				
Ser	Glu	Ile	Glu	Thr	Ile	Leu	Asn	Leu	Ala	Lys	Ala	Asp	Ile	Ser	Pro		
		675					680					685					
Lys	Tyr	Ile	Glu	Ile	Asn	Leu	Leu	Gly	Cys	Asn	Met	Phe	Ser	Tyr	Ser		
	690					695					700						
Ile	Ser	Ala	Glu	Glu	Thr	Tyr	Pro	Gly	Lys	Leu	Leu	Leu	Lys	Ile	Lys		
705					710					715					720		
Asp	Arg	Val	Ser	Glu	Leu	Met	Pro	Ser	Ile	Ser	Gln	Asp	Ser	Ile	Thr		
				725					730					735			
Val	Ser	Ala	Asn	Gln	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Asn	Glu	Glu	Gly	Lys	Arg		
			740					745					750				
Glu	Ile	Leu	Asp	His	Ser	Gly	Lys	Trp	Ile	Asn	Lys	Glu	Glu	Ser	Ile		
		755					760					765					
Ile	Lys	Asp	Ile	Ser	Ser	Lys	Glu	Tyr	Ile	Ser	Phe	Asn	Pro	Lys	Glu		
	770					775					780						
Asn	Lys	Ile	Ile	Val	Lys	Ser	Lys	Tyr	Leu	His	Glu	Leu	Ser	Thr	Leu		
785					790					795					800		
Leu	Gln	Glu	Ile	Arg	Asn	Asn	Ala	Asn	Ser	Ser	Asp	Ile	Asp	Leu	Glu		
				805					810					815			
Lys	Lys	Val	Met	Leu	Thr	Glu	Cys	Glu	Ile	Asn	Val	Ala	Ser	Asn	Ile		
			820					825					830				
Asp	Arg	Gln	Ile	Val	Glu	Gly	Arg	Ile	Glu	Glu	Ala	Lys	Asn	Leu	Thr		
		835					840					845					
Ser	Asp	Ser	Ile	Asn	Tyr	Ile	Lys	Asn	Glu	Phe	Lys	Leu	Ile	Glu	Ser		
	850					855					860						
Ile	Ser	Asp	Ser	Leu	Tyr	Asp	Leu	Lys	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Asp	Asp		
865					870					875				880			
Ser	His	Phe	Ile	Ser	Phe	Glu	Asp	Ile	Ser	Lys	Thr	Glu	Asn	Gly	Phe		
				885					890					895			
Arg	Ile	Arg	Phe	Ile	Asn	Lys	Glu	Thr	Gly	Asn	Ser	Ile	Phe	Ile	Glu		
			900					905					910				

Thr Glu Lys Glu Ile Phe Ser Glu Tyr Ala Thr His Ile Ser Lys Glu
 915 920 925
 Ile Ser Asn Ile Lys Asp Thr Ile Phe Asp Asn Val Asn Gly Lys Leu
 930 935 940
 Val Lys Lys Val Asn Leu Asp Ala Ala His Glu Val Asn Thr Leu Asn
 945 950 955 960
 Ser Ala Phe Phe Ile Gln Ser Leu Ile Glu Tyr Asn Thr Thr Lys Glu
 965 970 975
 Ser Leu Ser Asn Leu Ser Val Ala Met Lys Val Gln Val Tyr Ala Gln
 980 985 990
 Leu Phe Ser Thr Gly Leu Asn Thr Ile Thr Asp Ala Ser Lys Val Val
 995 1000 1005
 Glu Leu Val Ser Thr Ala Leu Asp Glu Thr Ile Asp Leu Leu Pro Thr
 1010 1015 1020
 Leu Ser Glu Gly Leu Pro Ile Ile Ala Thr Ile Ile Asp Gly Val Ser
 1025 1030 1035 1040
 Leu Gly Ala Ala Ile Lys Glu Leu Ser Glu Thr Asn Asp Pro Leu Leu
 1045 1050 1055
 Arg Gln Glu Ile Glu Ala Lys Ile Gly Ile Met Ala Val Asn Leu Thr
 1060 1065 1070
 Ala Ala Ser Thr Ala Ile Val Thr Ser Ala Leu Gly Ile Ala Ser Gly
 1075 1080 1085
 Phe Ser Ile Leu Leu Val Pro Leu Ala Gly Ile Ser Ala Gly Ile Pro
 1090 1095 1100
 Ser Leu Val Asn Asn Glu Leu Ile Leu Gln Asp Lys Ala Thr Lys Val
 1105 1110 1115 1120
 Ile Asp Tyr Phe Lys His Ile Ser Leu Ala Glu Thr Glu Gly Ala Phe
 1125 1130 1135
 Thr Leu Leu Asp Asp Lys Ile Ile Met Pro Gln Asp Asp Leu Val Leu
 1140 1145 1150
 Ser Glu Ile Asp Phe Asn Asn Asn Ser Ile Thr Leu Gly Lys Cys Glu
 1155 1160 1165
 Ile Trp Arg Ala Glu Gly Gly Ser Gly His Thr Leu Thr Asp Asp Ile
 1170 1175 1180
 Asp His Phe Phe Ser Ser Pro Ser Ile Thr Tyr Arg Lys Pro Trp Leu
 1185 1190 1195 1200
 Ser Ile Tyr Asp Val Leu Asn Ile Lys Lys Glu Lys Ile Asp Phe Ser
 1205 1210 1215
 Lys Asp Leu Met Val Leu Pro Asn Ala Pro Asn Arg Val Phe Gly Tyr
 1220 1225 1230

Glu Met Gly Trp Thr Pro Gly Phe Arg Ser Leu Asp Asn Asp Gly Thr
 1235 1240 1245
 Lys Leu Leu Asp Arg Ile Arg Asp His Tyr Glu Gly Gln Phe Tyr Trp
 1250 1255 1260
 Arg Tyr Phe Ala Phe Ile Ala Asp Ala Leu Ile Thr Lys Leu Lys Pro
 1265 1270 1275 1280
 Arg Tyr Glu Asp Thr Asn Val Arg Ile Asn Leu Asp Gly Asn Thr Arg
 1285 1290 1295
 Ser Phe Ile Val Pro Val Ile Thr Thr Glu Gln Ile Arg Lys Asn Leu
 1300 1305 1310
 Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Ser Leu Ser
 1315 1320 1325
 Pro Tyr Asn Met Asn Ile Asp Leu Asn Leu Val Glu Asn Asp Thr Trp
 1330 1335 1340
 Val Ile Asp Val Asp Asn Val Val Lys Asn Ile Thr Ile Glu Ser Asp
 1345 1350 1355 1360
 Glu Ile Gln Lys Gly Glu Leu Ile Glu Asn Ile Leu Ser Lys Leu Asn
 1365 1370 1375
 Ile Glu Asp Asn Lys Ile Ile Leu Asn Asn His Thr Ile Asn Phe Tyr
 1380 1385 1390
 Gly Asp Ile Asn Glu Ser Asn Arg Phe Ile Ser Leu Thr Phe Ser Ile
 1395 1400 1405
 Leu Glu Asp Ile Asn Ile Ile Ile Glu Ile Asp Leu Val Ser Lys Ser
 1410 1415 1420
 Tyr Lys Ile Leu Leu Ser Gly Asn Cys Met Lys Leu Ile Glu Asn Ser
 1425 1430 1435 1440
 Ser Asp Ile Gln Gln Lys Ile Asp His Ile Gly Phe Asn Gly Glu His
 1445 1450 1455
 Gln Lys Tyr Ile Pro Tyr Ser Tyr Ile Asp Asn Glu Thr Lys Tyr Asn
 1460 1465 1470
 Gly Phe Ile Asp Tyr Ser Lys Lys Glu Gly Leu Phe Thr Ala Glu Phe
 1475 1480 1485
 Ser Asn Glu Ser Ile Ile Arg Asn Ile Tyr Met Pro Asp Ser Asn Asn
 1490 1495 1500
 Leu Phe Ile Tyr Ser Ser Lys Asp Leu Lys Asp Ile Arg Ile Ile Asn
 1505 1510 1515 1520
 Lys Gly Asp Val Lys Leu Leu Ile Gly Asn Tyr Phe Lys Asp Asp Met
 1525 1530 1535
 Lys Val Ser Leu Ser Phe Thr Ile Glu Asp Thr Asn Thr Ile Lys Leu
 1540 1545 1550

Asn Gly Val Tyr Leu Asp Glu Asn Gly Val Ala Gln Ile Leu Lys Phe
 1555 1560 1565
 Met Asn Asn Ala Lys Ser Ala Leu Asn Thr Ser Asn Ser Leu Met Asn
 1570 1575 1580
 Phe Leu Glu Ser Ile Asn Ile Lys Asn Ile Phe Tyr Asn Asn Leu Asp
 1585 1590 1595 1600
 Pro Asn Ile Glu Phe Ile Leu Asp Thr Asn Phe Ile Ile Ser Gly Ser
 1605 1610 1615
 Asn Ser Ile Gly Gln Phe Glu Leu Ile Cys Asp Lys Asp Lys Asn Ile
 1620 1625 1630
 Gln Pro Tyr Phe Ile Asn Phe Lys Ile Lys Glu Thr Ser Tyr Thr Leu
 1635 1640 1645
 Tyr Val Gly Asn Arg Gln Asn Leu Ile Val Glu Pro Ser Tyr His Leu
 1650 1655 1660
 Asp Asp Ser Gly Asn Ile Ser Ser Thr Val Ile Asn Phe Ser Gln Lys
 1665 1670 1675 1680
 Tyr Leu Tyr Gly Ile Asp Arg Tyr Val Asn Lys Val Ile Ile Ala Pro
 1685 1690 1695
 Asn Leu Tyr Thr Asp Glu Ile Asn Ile Thr Pro Val Tyr Lys Pro Asn
 1700 1705 1710
 Tyr Ile Cys Pro Glu Val Ile Ile Leu Asp Ala Asn Tyr Ile Asn Glu
 1715 1720 1725
 Lys Ile Asn Val Asn Ile Asn Asp Leu Ser Ile Arg Tyr Val Trp Asp
 1730 1735 1740
 Asn Asp Gly Ser Asp Leu Ile Leu Ile Ala Asn Ser Glu Glu Asp Asn
 1745 1750 1755 1760
 Gln Pro Gln Val Lys Ile Arg Phe Val Asn Val Phe Lys Ser Asp Thr
 1765 1770 1775
 Ala Ala Asp Lys Leu Ser Phe Asn Phe Ser Asp Lys Gln Asp Val Ser
 1780 1785 1790
 Val Ser Lys Ile Ile Ser Thr Phe Ser Leu Ala Ala Tyr Ser Asp Gly
 1795 1800 1805
 Phe Phe Asp Tyr Glu Phe Gly Leu Val Ser Leu Asp Asn Asp Tyr Phe
 1810 1815 1820
 Tyr Ile Asn Ser Phe Gly Asn Met Val Ser Gly Leu Ile Tyr Ile Asn
 1825 1830 1835 1840
 Asp Ser Leu Tyr Tyr Phe Lys Pro Pro Lys Asn Asn Leu Ile Thr Gly
 1845 1850 1855
 Phe Thr Thr Ile Asp Gly Asn Lys Tyr Tyr Phe Asp Pro Thr Lys Ser
 1860 1865 1870

Gly Ala Ala Ser Ile Gly Glu Ile Thr Ile Asp Gly Lys Asp Tyr Tyr
 1875 1880 1885
 Phe Asn Lys Gln Gly Ile Leu Gln Val Gly Val Ile Asn Thr Ser Asp
 1890 1895 1900
 Gly Leu Lys Tyr Phe Ala Pro Ala Gly Thr Leu Asp Glu Asn Leu Glu
 1905 1910 1915 1920
 Gly Glu Ser Val Asn Phe Ile Gly Lys Leu Asn Ile Asp Gly Lys Ile
 1925 1930 1935
 Tyr Tyr Phe Glu Asp Asn Tyr Arg Ala Ala Val Glu Trp Lys Leu Leu
 1940 1945 1950
 Asp Asp Glu Thr Tyr Tyr Phe Asn Pro Lys Thr Gly Glu Ala Leu Lys
 1955 1960 1965
 Gly Leu His Gln Ile Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Phe Asp Asp Asn Gly
 1970 1975 1980
 Ile Met Gln Thr Gly Phe Ile Thr Ile Asn Asp Lys Val Phe Tyr Phe
 1985 1990 1995 2000
 Asn Asn Asp Gly Val Met Gln Val Gly Tyr Ile Glu Val Asn Gly Lys
 2005 2010 2015
 Tyr Phe Tyr Phe Gly Lys Asn Gly Glu Arg Gln Leu Gly Phe Phe Asn
 2020 2025 2030
 Thr Pro Asp Gly Phe Lys Phe Phe Gly Pro Lys Asp Asp Asp Leu Gly
 2035 2040 2045
 Thr Glu Glu Gly Glu Leu Thr Leu Tyr Asn Gly Ile Leu Asn Phe Asn
 2050 2055 2060
 Gly Lys Ile Tyr Phe Phe Asp Ile Ser Asn Thr Ala Val Val Gly Trp
 2065 2070 2075 2080
 Gly Thr Leu Asp Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Phe Asp Asp Asn Arg Ala
 2085 2090 2095
 Glu Ala Cys Ile Gly Leu Thr Val Ile Asn Asp Cys Lys Tyr Tyr Phe
 2100 2105 2110
 Asp Asp Asn Gly Ile Arg Gln Leu Gly Phe Ile Thr Ile Asn Asp Asn
 2115 2120 2125
 Ile Phe Tyr Phe Ser Glu Ser Gly Lys Ile Glu Leu Gly Tyr Gln Asn
 2130 2135 2140
 Ile Asn Gly Asn Tyr Phe Tyr Ile Asp Glu Ser Gly Leu Val Leu Ile
 2145 2150 2155 2160
 Gly Val Phe Asp Thr Pro Asp Gly Tyr Lys Tyr Phe Ala Pro Leu Asn
 2165 2170 2175
 Thr Val Asn Asp Asn Ile Tyr Gly Gln Ala Val Lys Tyr Ser Gly Leu
 2180 2185 2190

Val	Arg	Val	Asn	Glu	Asp	Val	Tyr	Tyr	Phe	Gly	Glu	Thr	Tyr	Lys	Ile	2195	2200	2205	
Glu	Thr	Gly	Trp	Ile	Glu	Asn	Glu	Thr	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Pro	2210	2215	2220	
Glu	Thr	Lys	Lys	Ala	Tyr	Lys	Gly	Ile	Asn	Val	Val	Asp	Asp	Ile	Lys	2225	2230	2235	2240
Tyr	Tyr	Phe	Asp	Glu	Asn	Gly	Ile	Met	Arg	Thr	Gly	Leu	Ile	Ser	Phe	2245	2250	2255	
Glu	Asn	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Phe	Asn	Glu	Asp	Gly	Lys	Met	Gln	Phe	Gly	2260	2265	2270	
Tyr	Leu	Asn	Ile	Lys	Asp	Lys	Met	Phe	Tyr	Phe	Gly	Lys	Asp	Gly	Lys	2275	2280	2285	
Met	Gln	Ile	Gly	Val	Phe	Asn	Thr	Pro	Asp	Gly	Phe	Lys	Tyr	Phe	Ala	2290	2295	2300	
His	Gln	Asn	Thr	Leu	Asp	Glu	Asn	Phe	Glu	Gly	Glu	Ser	Ile	Asn	Tyr	2305	2310	2315	2320
Thr	Gly	Trp	Leu	Asp	Leu	Asp	Gly	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Thr	Asp	Glu	2325	2330	2335	
Tyr	Ile	Ala	Ala	Thr	Gly	Ser	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	2340	2345	2350	
Phe	Asp	Pro	Asp	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Val	Ser	Glu					2355	2360		